

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

PEDRO HENRIQUE DA SILVA RODRIGUES

FASE PRÉ-ANALÍTICA LABORATORIAL: ERROS E RECOMENDAÇÕES

CURITIBA

2016

PEDRO HENRIQUE DA SILVA RODRIGUES

FASE PRÉ-ANALÍTICA LABORATORIAL: ERROS E RECOMENDAÇÕES

Trabalho apresentado junto ao Curso de Especialização em Análises Clínicas, do Setor de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Paraná como requisito para obtenção do título de especialista.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Dayane Alberton

CURITIBA

2016

RESUMO

O erro laboratorial pode ser definido como qualquer falha durante o processo laboratorial. A fase pré-analítica é responsável por mais de dois terços de todos os erros atribuídos ao laboratório clínico. Os erros podem ocorrer em vários processos, como na solicitação do exame, coleta ou flebotomia, identificação das amostras, transporte, preparação e armazenamento das mesmas e, todos esses erros podem ser minimizados se forem seguidas algumas recomendações. A complexidade e a heterogeneidade dos erros pré-analíticos, mesmo com o avanço da ciência e tecnologia, ainda representam uma grande preocupação para os laboratórios clínicos, médicos e instituições de saúde. Melhorar a qualidade de amostras de sangue na fase pré-analítica é a chave para a prevenção ou a redução de erros. Portanto, o reconhecimento e o gerenciamento das possíveis variações biológicas e fatores pré-analíticos podem auxiliar o laboratório e o clínico alcançarem um resultado seguro, preciso e eficaz.

Palavras-Chave: Erro pré-analítico, Fase pré-analítica, Erro laboratorial.

ABSTRACT

The laboratory error can be defined as any failure during the laboratory process. The pre-analytical phase is responsible for over two thirds of all errors related to the clinical laboratory. Errors can occur in various processes, such as test request, collect or phlebotomy, sample identification, transportation, preparation and storage of the same, and all of these errors can be minimized if followed some recommendations. The complexity and heterogeneity of pre-analytical errors, even with the advancement of science and technology, still represent a major concern for clinical laboratories, physicians and health care institutions. Improving the quality of blood samples in the pre-analytical phase is key to the prevention or reduction of errors. Therefore, recognition and management of possible biological variations and pre-analytical factors can assist the laboratory and clinical achieve a safe result, accurate and effective.

Keywords: Pre-analytical error, Pre-analytical phase, Laboratory error.

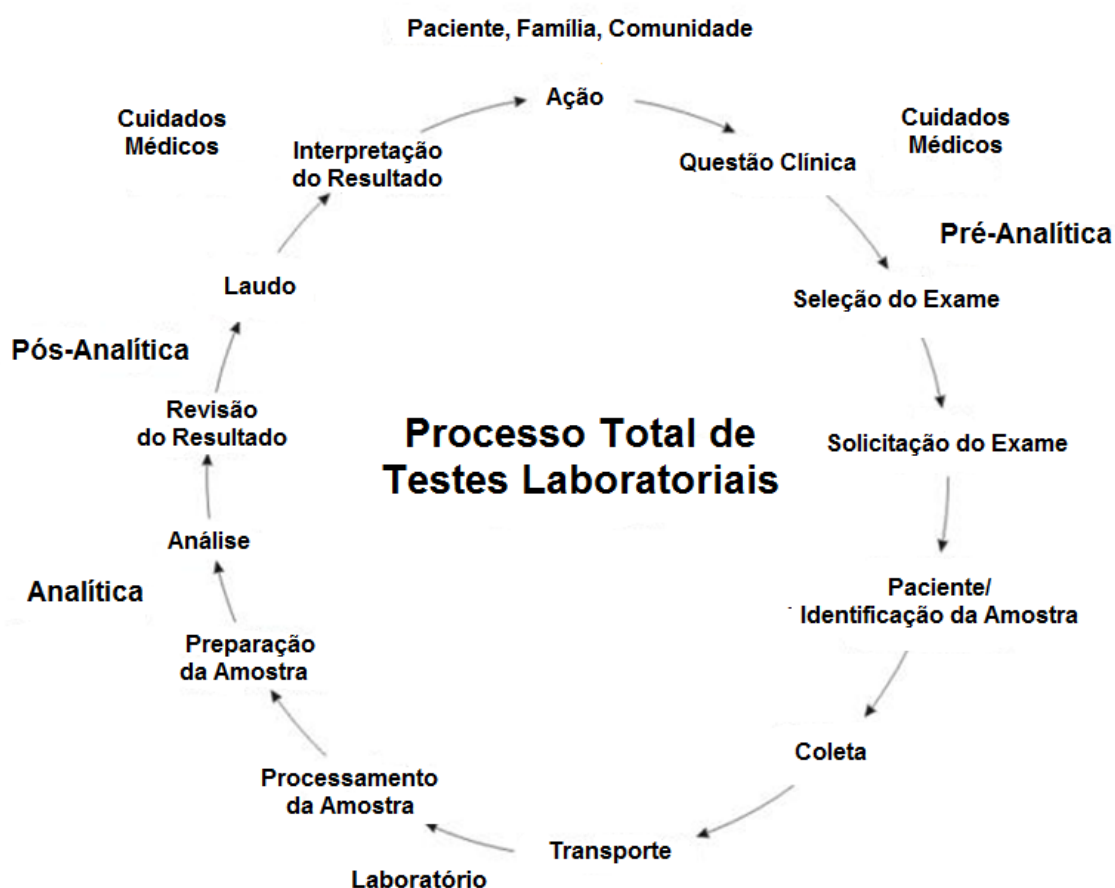
SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	5
2 REVISÃO DA LITERATURA	7
2.1 ERROS PRÉ-ANALÍTICOS NA SOLICITAÇÃO DO EXAME	7
2.2 RECOMENDAÇÕES NA SOLICITAÇÃO DO EXAME	8
2.3 JEJUM E VARIABILIDADE BIOLÓGICA.....	9
2.4 ERROS PRÉ-ANALÍTICOS NA COLETA DE SANGUE.....	11
2.5 RECOMENDAÇÕES PARA A COLETA DE SANGUE	14
2.6 ERROS DE IDENTIFICAÇÃO DE AMOSTRA	17
2.6 RECOMENDAÇÕES NA IDENTIFICAÇÃO DA AMOSTRA.....	18
2.7 TRANSPORTE, PREPARO E ARMAZENAMENTO DAS AMOSTRAS	19
2.8 RECOMENDAÇÕES DE TRANSPORTE, PREPARO E ARMAZENAMENTO DE AMOSTRAS	20
3 CONSIDERAÇÕES FINAIS	23
REFERÊNCIAS.....	24

1 INTRODUÇÃO

O processo total de testes laboratoriais (*Total Testing Process, TTP*) de amostras biológicas obtidas adequadamente e chamadas de “espécime diagnóstico”, é dividido em três fases: pré-analítica, analítica e pós-analítica (FIGURA 1). Alguns autores ainda descrevem o processo laboratorial em apenas duas fases, a analítica e a extra analítica, que correspondem a fase pré e pós-analítica, respectivamente (CHHILLAR *et al.*, 2011; CODAGNONE *et al.*, 2014; LAY *et al.*, 2014; LIMA-OLIVEIRA *et al.*, 2009). Independente da divisão adotada, todas as fases estão sujeitas a inúmeras possibilidades de erros que afetam a qualidade e a confiabilidade dos resultados laboratoriais.

FIGURA 1 – PROCESSO TOTAL DE TESTES LABORATORIAIS



FONTE: Adaptado de SMITH¹ *et al.*, 2013.

¹ SMITH *et al.* Evaluating the Connections Between Primary Care Practice and Clinical Laboratory Testing. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v. 137, n. 1, p. 120-125, jan.2013.

Conforme a ISO/TS 22367:2009, o erro laboratorial pode ser definido como qualquer falha durante o ciclo laboratorial e seria decorrente de uma ação mal planejada ou um objetivo não alcançado, que pode ocorrer desde o pedido da análise até a interpretação dos seus resultados (CODAGNONE *et al.*, 2014). Dentre as três fases previamente citadas, a fase pré-analítica é responsável por mais de dois terços de todos os erros ocorridos nos laboratórios de análises clínicas. (LIMA-OLIVEIRA *et al.*, 2011).

A ISO (*International Organization for Standardization*) 15189: 2012 define a fase pré-analítica como o processo em ordem cronológica que abrange desde a solicitação do clínico, a examinação da requisição, preparação do paciente, coleta da amostra primária, transporte da amostra para o laboratório e no interior do mesmo, e termina com o início do procedimento analítico do exame (PLEBANI *et al.*, 2014).

Os erros na fase pré-analítica são decorrentes sobretudo da atividade humana, em que múltiplos indivíduos interagem no processamento do espécime diagnóstico (LIMA-OLIVEIRA *et al.*, 2009). Portanto, os tipos de erros mais comumente reportados são: a) falta ou perda de amostra e/ou solicitação de exame, b) erro ou ausência de identificação de amostra, c) contaminação através da rota de infusão, d) amostras hemolisadas, coaguladas, com volume insuficiente, etc., e) recipientes inadequados, f) relação sangue-anticoagulante inadequado, g) transporte e condição de armazenamento inadequado (CARRARO, PLEBANI, 2007; PLEBANI, 2012). Dentre esses erros pré-analíticos, a falta de padronização, procedimentos para a coleta de amostras, incluindo a preparação do paciente, aquisição de amostra, manuseio e armazenamento são responsáveis por até 93% dos erros encontrados na dinâmica do processo laboratorial (ASHAKIRAN *et al.*, 2010; LIPPI *et al.*, 2006).

Diante do exposto acima, o presente trabalho revisará as principais fontes passíveis de erros na fase pré-analítica, bem como as recomendações descritas na literatura para evitá-los ou minimizá-los.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ERROS PRÉ-ANALÍTICOS NA SOLICITAÇÃO DO EXAME

Segundo O'Kane (2009), o processo laboratorial é complexo e se inicia com a seleção e requisição do exame laboratorial, finalizando-se com a liberação e retorno para o médico de um resultado exato, em tempo oportuno e corretamente interpretado. Tradicionalmente os profissionais do laboratório não estão diretamente envolvidos na seleção dos exames, a qual é uma responsabilidade dos clínicos que decidem pelos testes a serem realizados com base no seu conhecimento e experiência frente às diferentes patologias. (SHCOLNICK, 2012; BARON, DIGHE, 2011; GUIMARÃES *et al.*, 2011). No entanto, os médicos diariamente solicitam e interpretam um grande número de exames laboratoriais para diagnosticar e monitorar seus pacientes, e a complexidade destes testes tem aumentado substancialmente nos últimos anos. Este amplo e crescente *menu* de exames introduziu dois problemas para os clínicos requisitarem os testes: selecionar o teste laboratorial correto e interpretar corretamente o seu resultado (LAPOSATA, DIGHE, 2007).

Diante deste quadro, tem-se observado que o laboratório e os médicos solicitantes não têm assumido a responsabilidade para abordar a alta prevalência de erros na solicitação de exames e na interpretação de seus resultados (LAPOSATA, DIGHE, 2007). Isto talvez não seja surpreendente, pois nem mesmo o médico solicitante mais experiente, pode ter o conhecimento suficiente para sempre saber qual a melhor droga ou o melhor teste de laboratório, num momento em que, mais de 20.000 revistas médicas estão constantemente publicando novas descobertas (LAPOSATA, DIGHE, 2007).

A perda da requisição ou o seu preenchimento incompleto dificultam o processamento da amostra e contribuem para os erros pré-analíticos. Solicitações de exames baseadas em papel representam um risco, porque elas podem ser concluídas apenas parcialmente, colocadas na caixa de coleta errada, ou simplesmente perdidas (GOSWAMI *et al.*, 2010; RIN, 2009).

Ashakiran e colaboradores (2011) observaram durante um período de 3 meses, que 28 % do total de erros pré-analíticos observados em um laboratório clínico, teve como principal causa, a requisição inadequada de exames, porém nas

considerações finais da pesquisa apenas descreveu medidas corretivas para os flebotomistas e para o pessoal do laboratório, sem citar os clínicos.

2.2 RECOMENDAÇÕES NA SOLICITAÇÃO DO EXAME

A Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial, SBPC/ML (2009) recomenda que as amostras devem ser sempre acompanhadas de sua requisição médica formal em consonância com uma política de identificação e registro consistentemente aplicável.

A solicitação médica ideal deve incluir informações completas sobre a identificação do paciente, nome, sobrenome, data de nascimento e detalhes de contato, documento com número identificador único, identificação do médico solicitante, e detalhes do contato (endereço, local de atendimento, telefone), exames solicitados, qualquer informação relevante sobre o paciente, sua preparação e terapia a fim de conduzir apropriadamente os exames e interpretar os resultados (ISO 1589, 2012; NIKOLAC *et al.*, 2013).

Existem sistemas informatizados que permitem que as solicitações de exames e medicamentos sejam feitas por meios eletrônicos como o CPOE (*Computerized Provider Order Entry*), que podem ser interligados com o sistema de informação do laboratório (BARON, DIGHE, 2011; WESTBROOK *et al.*, 2009). Estudos demonstram os benefícios desse tipo de sistema quando implantados em hospitais, diminuindo o número de exames desnecessários, e aumentando a adequação das solicitações médicas, através da padronização e consulta imediata de diretrizes clínicas atualizadas, podendo o clínico modificar a solicitação de acordo com a circunstância do paciente (BARON, DIGHE, 2011; WESTBROOK *et al.*, 2009).

Baron e colaboradores (2012), descreveram que a programação de alertas com mensagens no sistema do CPOE, facilita e aumenta o acesso pelo clínico das informações do exame selecionado, como por exemplo: a indicação do teste, exames alternativos a considerar, custo do exame, tempo de resposta para a entrega do resultado e limitações do ensaio. Estes mesmos autores, demonstraram uma redução significativa (cerca de 80%) de solicitações de creatina quinase fração MB após a implementação de alerta específico para esse exame.

2.3 JEJUM E VARIABILIDADE BIOLÓGICA

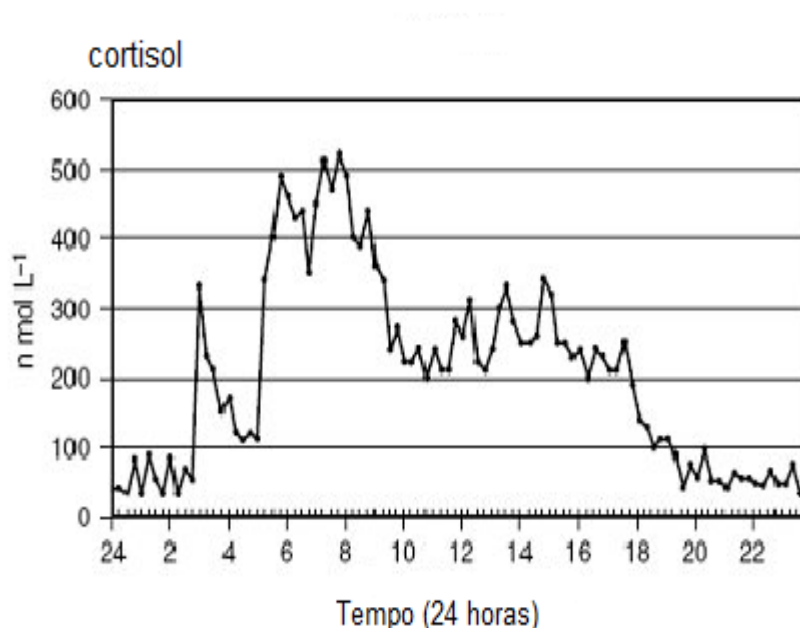
O médico solicitante ou seus auxiliares diretos devem ser responsáveis pela primeira instrução ao paciente, sobre as condições requeridas para a realização do exame, informando-o sobre a eventual necessidade de preparo, como jejum, interrupção do uso de alguma medicação, dieta específica, ou ainda a não realização de atividade física antes da coleta dos exames. Outra forma seria o paciente contatar o laboratório clínico, onde receberia informações adicionais e complementares, com alguns pormenores, como o melhor horário para a coleta e a necessidade da retirada de frascos próprios para a coleta domiciliar de algum material biológico (GUIMARÃES *et al.*, 2011; SBPC/ML, 2009).

O jejum é definido como a não ingestão de qualquer tipo de alimento durante um período de tempo. Idealmente, os indivíduos devem ser instruídos a ficar em jejum durante 12 horas, podendo ser reduzido para 4 horas para a maioria dos exames e 1 ou 2 horas em se tratando de crianças de baixa idade. O período de 12 horas é recomendável, pois o aumento do nível de triglicerídeos séricos após uma refeição gordurosa pode persistir até 9 horas, mas tem pouco efeito sobre os níveis de colesterol total ou apolipoproteínas AI e AII (NARAYANAN, 2000; SBPC/ML, 2009).

O fator pré-analítico mais comum que causa lipemia na amostra é o tempo insuficiente de coleta de sangue após a refeição. No caso hospitalar, uma certa proporção de amostras lipêmicas não pode ser evitado, uma vez que os pacientes são admitidos para os serviços de emergência em vários momentos do dia e vários intervalos desde a sua última refeição. No entanto, determinada proporção das amostras lipêmicas no laboratório se origina a partir de várias condições fisiopatológicas, como mieloma múltiplo, diabetes mellitus, pancreatite aguda, falência renal e hipotireoidismo. O reconhecimento e gerenciamento destas situações podem minimizar os erros laboratoriais e garantir melhoria no processo (NIKOLAC, 2014).

O horário em que a coleta de alguns analitos será realizada é um fator pré-analítico de extrema relevância, pois os níveis plasmáticos ou séricos podem apresentar flutuações devido ao ritmo circadiano. O hormônio cortisol, é um exemplo clássico de analito que tem ciclo circadiano (FIGURA 2), apresentando o maior pico de concentração entre 8 e 9 horas da manhã, por isso, sua coleta deve ser realizada neste período (NARAYANAN, 2000).

FIGURA 2 – RITMO CIRCADIANO DO CORTISOL



FONTE: Adaptado de <http://corticoidesehormonios.blogspot.com.br>² (2013).

Em relação à dosagem de glicemia de jejum, recomenda-se um jejum de 8 horas com ingestão de água a vontade. A glicemia de jejum é a mais utilizada na avaliação do controle glicêmico; reflete os valores mais baixos de glicemia do dia, sofre a menor variabilidade e é considerada método pouco sensível para avaliação do perfil da glicose plasmática durante o dia (GROSS *et al.*, 2003). Há evidências que a glicemia de jejum é maior no início do dia do que no período da tarde, indicando que muitos casos de diabetes podem não ser detectados no período vespertino (SACKS *et al.*, 2011).

No entanto, a maioria dos analitos não apresentam variações cíclicas em suas concentrações, mas sim variações ao redor de seus pontos homeostáticos de concentração, conhecida por variação biológica, que é própria do indivíduo, independente das variáveis pré-analíticas (ZIMATH *et al.*, 2008). A variação biológica responde aos efeitos da idade, sexo, tempo, estação, altitude, período menstrual, gravidez, estilo de vida e consequentemente, os resultados laboratoriais são afetados (NARAYANAN, 2000). É importante determinar e quantificar a variabilidade biológica inerente a cada exame laboratorial em populações condizentes com aquela que utiliza

² LORENA, R. Ciclo circadiano e corticoides. Disponível em: <http://corticoidesehormonios.blogspot.com.br/2013/11/ciclo-circadiano-e-corticoides.html>. Acesso em 03 set. 2016.

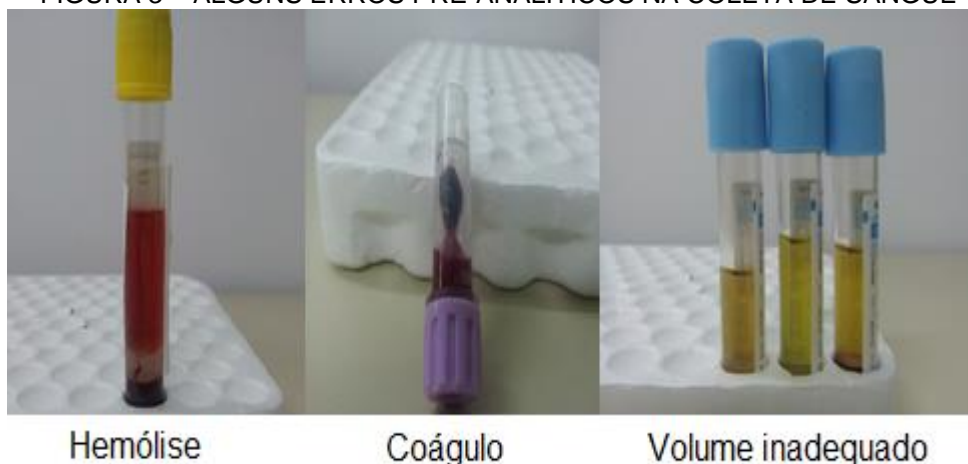
os serviços de um determinado laboratório, uma vez que os valores de referência e a variabilidade individual de parâmetros específicos poderão variar de acordo com grupos étnicos, fatores ambientais e outros aspectos como características regionais (ZIMATH *et al.*, 2008). A atividade física extenuante pode afetar o resultado de vários exames, entre eles a creatina quinase, com níveis que podem alcançar próximo de 1000/UL, diversos hormônios, como a insulina que diminui e o glucagon que aumenta, causando a elevação da concentração da glicose sanguínea (NARAYANAN, 2000).

No Brasil, pouco se sabe como estão estruturados os laboratórios clínicos em relação à determinação dos intervalos de referência. Dados iniciais sugerem que uma parcela significativa deles utiliza os intervalos sugeridos nas bulas dos conjuntos diagnósticos e os encontrados na literatura internacional. Infelizmente, nem sempre essas duas fontes são adequadas para a realidade nacional, dadas as características da população brasileira, sendo desejável um esforço para a aplicação de intervalos próprios (FERREIRA, ANDRIOLO, 2008).

2.4 ERROS PRÉ-ANALÍTICOS NA COLETA DE SANGUE

A falta de conhecimento e o não cumprimento dos cuidados na flebotomia são a maior causa de erros pré-analíticos, devido à hemólise, coágulo, volume inadequado de amostra, tubo/recipiente inadequado ou vazio (GOSWAMI *et al.*, 2010; GREEN, 2013).

FIGURA 3 – ALGUNS ERROS PRÉ-ANALÍTICOS NA COLETA DE SANGUE



FONTE: O autor (2016).

Em estudo sobre a frequência de erros pré-analíticos no laboratório de um hospital, Codagnone e colaboradores (2014) detectaram que o erro pré-analítico mais frequente foi a hemólise (27,54%), seguido por amostras sem requisição (25,43%) e volume insuficiente de amostra (18,49%). Goswami e colaboradores (2010), também relataram a hemólise (53,2%) como principal fonte de erro no processamento total da amostra. Ambos os estudos concluíram que o treinamento de flebotomistas e a adoção de procedimentos padronizados incluindo a participação em programas de acreditação e avaliação externa da qualidade, seriam alternativas para minimizar a hemólise, bem como os demais erros pré-analíticos detectados.

As causas de hemólise *ex vivo* são múltiplas e entre as mais comuns destacam-se as físicas e decorrentes de fluxos rápidos, a que são submetidas as amostras de sangue. O uso de seringa com aspiração brusca aplicada ao êmbolo; o puncionamento de veias frágeis e de pequeno calibre; a sondagem da veia com a agulha; o acesso venoso antes da volatização da solução asséptica; a utilização de agulhas com calibre não adequado para a veia, a aplicação de torniquete por tempo prolongado, são algumas causas que acarretam a hemólise *ex vivo* (FERNANDES *et al.*, 2015).

Lippi e colaboradores (2005, 2006; citado por BOWEN *et al.*, 2010) notaram que as agulhas de pequeno calibre (calibre 25 polegadas ou 0,5 milímetros ou menores) foram associadas com aumentos estatisticamente significativos do potássio sérico e outros analitos devido à hemólise. As taxas de fluxo mais lento em agulhas de diâmetro menor também estão associadas com o aumento da coagulação, oclusão, e variações de resultado; por outro lado, agulhas com calibre 19 (1,10 milímetros) ou maiores podem causar hemólise devido ao aumento da turbulência do fluxo sanguíneo não laminar.

Problemas decorrentes da utilização de dispositivos de escalpe ou "borboleta" incluem não apenas aos riscos de hemólise aumentada, como também a exposição a patógenos sanguíneos, lesões por picada de agulha e preenchimento incompleto dos tubos de coleta de sangue (BOWEN *et al.*, 2010; LIPPI *et al.*, 2006). No caso de emprego do cateter intravenoso, os espécimes são três vezes mais susceptíveis a hemólise se comparado a venopunção, e além disso, drogas infundidas no paciente podem adsorver na superfície do cateter e a dessorção das mesmas para o sangue pode ser uma fonte de interferência para os exames laboratoriais a serem realizados (BOWEN *et al.*, 2010).

Em relação ao uso de torniquete, a estase venosa induzida pelo garrote promove o efluxo de água, íons difusíveis e substâncias de baixo peso molecular do espaço intravascular para o extravascular, aumentando assim, a probabilidade de variação espúria do teste e consequentemente, influenciando a correta interpretação dos resultados. Em um estudo de oclusão venosa em torno de 2 minutos realizado por Statland (1979) foi observado um aumento de 5,1% na mensuração do colesterol (LIMA-OLIVEIRA *et al.*, 2013; COSTA, MORELI, 2012).

A interpretação incorreta dos resultados também pode ocorrer quando a ordem dos tubos de coleta à vácuo preconizado pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* não for respeitada. A sequência de tubos foi estabelecida para minimizar as interferências cruzadas dos componentes presentes nos tubos, como anticoagulantes, pró-coagulantes em exames específicos. A ordem da coleta iniciada pelo tubo contendo EDTA potássico, por exemplo, pode carrear este íon para os tubos de amostras de soro, elevando assim a concentração de potássio e distorcendo a intervenção médica ou a falta de intervenção quando for necessária (FERNANDES *et al.*, 2015; SBPC, 2009).

Outros testes afetados pela indesejada presença de EDTA de potássio são as dosagens de cálcio, magnésio, capacidade de ligação de ferro insaturado, bicarbonato, fosfatase alcalina, amilase, ferro, amônia, e alguns imunoensaios (DAVIDSON, 2014; FERNANDES *et al.*, 2015).

Cabe ressaltar que os volumes de sangue especificados nos tubos de coleta a vácuo dependem do vácuo calibrado e devem ser respeitados a fim de manter uma relação previamente estudada entre o volume de sangue/anticoagulante ou ativador de coágulo. Volume de sangue coletado inferior ao preconizado altera a relação sangue/ativador de coágulo, resultando na formação de fibrina (FERNANDES *et al.*, 2015; SBPC/ML, 2009).

Outro erro pré-analítico que ocorre após a venopunção é a homogeneização não adequada das amostras, que pode acarretar a formação de coágulo, inviabilizando a realização do hemograma total, pois poderia fornecer falsos resultados de leucopenia, eritropenia, índices hematimétricos aberrantes e hematócrito falsamente diminuído. Além disso, os microcoágulos formados também contribuem para o entupimento de equipamentos, levando às chamadas de serviço de assistência e tempo de inatividade do equipamento, o que acarreta em atrasos na liberação dos resultados (GREEN, 2013). Lay e colaboradores (2014) relataram que

de um total de 971.780 amostras recebidas, 26.070 (2,7%) foram rejeitadas, sendo o principal erro pré-analítico, amostras coaguladas (55,8%), seguido pelo volume inadequado de amostras (29,3%). Guimarães e colaboradores (2012) também relataram que de 77.051 amostras de sangue coletadas, 441 foram rejeitadas, sendo 43,8% por causa do espécime coagulado.

Por fim, a concentração dos analitos também pode ser afetada de acordo com a posição postural que o paciente se encontra no momento da punção venosa. Um estudo evidenciou um aumento de 8,5% na dosagem de colesterol, quando os pacientes que estavam em decúbito horizontal passaram para uma posição vertical durante venopunção (COSTA, MORELI, 2012).

2.5 RECOMENDAÇÕES PARA A COLETA DE SANGUE

A coleta do espécime diagnóstico sanguíneo para exames laboratoriais de rotina no Brasil e em muitos países são tradicionalmente realizados por técnicos, auxiliares de enfermagem, técnicos de enfermagem e enfermeiros, e outros profissionais de saúde conhecidos internacionalmente por flebotomistas, seguindo orientações do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) e da Organização Mundial da Saúde (WHO - *World Health Organization*). No Brasil, as recomendações sobre a coleta de sangue venoso são fornecidas pela Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial (SBPC/ML), em conformidade com a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 302/2005 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que “Dispõe sobre Regulamento Técnico para funcionamento de Laboratórios Clínicos” (BRASIL, 2005). No entanto, mesmo com as recomendações, geralmente os flebotomistas não possuem formação específica (LIMA-OLIVEIRA *et al.*, 2011; PIVA *et al.*, 2015; SBPC/ML, 2009; WHO, 2010).

O flebotomista, antes da coleta das amostras, deve ter o conhecimento e observação de informações relevantes junto ao paciente, a chamada condição pré-analítica: variação cronobiológica, gênero, idade, posição do corpo, atividade física, jejum, dieta e uso de drogas para fins terapêuticos, tabagismo e etilismo, pois esses dados poderão influenciar e comprometer a exatidão dos resultados (SBPC/ML, 2009; GUIMARÃES *et al.*, 2011). Além disso, antes da coleta, o flebotomista deve ordenar os tubos de coleta à vácuo conforme preconizado pela normativa H3-A6 do CLSI (Quadro 1) (CLSI/NCCLS, 2007; GUIMARÃES *et al.*, 2011; SILVA *et al.*, 2016). Caso

o paciente não esteja devidamente preparado para a punção venosa, o flebotomista deve informá-lo sobre os efeitos nos resultados laboratoriais, adiando a coleta para outro momento (NIKOLAC *et al.*, 2013).

QUADRO 1 – ORDEM DOS TUBOS DE COLETA A VÁCUO E AS RAZÕES PARA TAL ORDEM

Ordem de Coleta	Tipo de tubo	Cor de tampa	Razões
1	Hemocultura	Geralmente amarela	Minimizar as chances de contaminação bacteriana
2	Tubos com citrato de sódio para coagulação	Azul	Deve ser o primeiro tubo com anticoagulante, pois todos os demais anticoagulantes e aditivos alteram os testes de coagulação
3	Tubos com citrato de sódio para VHS automatizado	Preta	Minimizar as chances de contaminação por outro anticoagulante senão o próprio citrato
4	Tubos de vidro para soro e sem aditivos	Vermelha	Prevenir a contaminação por aditivos de outros tubos
5	Tubos de plástico para soro, com ativador de coágulo, com ou sem gel separador	Amarela ou vermelha	Devem ser preenchidos após os tubos de coagulação, pois as partículas de sílica ativam a coagulação e alteram os seus testes
6	Tubos com heparina com ou sem gel separador de plasma	Verde	A heparina altera os testes de coagulação e interfere na obtenção do soro
7	Tubos com EDTA	Roxa	O EDTA é o maior responsável por problemas de arraste. Eleva os resultados de TP e o TTPa. Diminui os níveis de ferro
8	Tubos com oxalato/fluoreto de sódio	Cinza	Aumenta os níveis de sódio e potássio e altera a morfologia dos eritrócitos

VHS, velocidade de hemossedimentação; EDTA, ácido etilenoaminotetracético; TP, tempo de protrombina; TTPa, tempo de tromboplastina parcial ativada.

FONTE: Adaptado de Silva *et al.*, 2016.

O flebotomista também deve ter conhecimento sobre o tipo e as implicações do uso da agulha adequada, bem como da seringa para realizar a punção venosa. Lippi e colaboradores (2006, citado por BOWEN *et al.*, 2010) recomendam que as agulhas de pequeno calibre devem ser reservadas para recém-nascidos e pacientes com acesso venoso difícil. Portanto, é importante combinar a agulha com tamanho da veia; na maioria das condições de coleta, agulhas de calibre 21 (0,8 mm) são as escolhidas. Seringas hipodérmicas são preferidas, quando da obtenção de amostras de sangue em vasos pequenos ou frágeis, pois estes podem entrar em colapso sob

as forças associadas com a retirada de sangue em tubos à vácuo, mas o sangue deve ser adicionado ao volume indicado nos tubos para evitar uma relação errada de sangue com anticoagulante (BOWEN *et al.*, 2010; LIPPI *et al.*, 2005).

A transferência direta de amostras de sangue de seringas para tubos de coleta através da perfuração da tampa de borracha também deve ser evitada. Este procedimento pode causar hemólise quando as células impactarem a parede do tubo com grande vigor após a pressão do êmbolo; sendo especialmente problemático com agulhas de grande calibre (BOWEN *et al.*, 2010; STANKOVIC, SMITH, 2004).

A posição do paciente para a punção venosa depende da idade do paciente. A punção deve ser realizada com o paciente sentado ou deitado quando se tratar de recém-nascidos ou lactentes, e no caso de pré-escolares ou escolares, havendo condições, os pais podem optar, entre as duas opções, em qual posição deverá ser realizada a flebotomia (SBPC/ML, 2009). A mudança da posição supina para a posição sentada ou ereta pode resultar em alteração do volume da água corporal do compartimento intravascular para o intersticial, aumentando a concentração de moléculas grandes que não conseguem ser filtradas, como por exemplo a albumina, que tem geralmente níveis maiores em paciente saudáveis, que realizam a coleta ambulatorial, do que aqueles que estão hospitalizados e realizam a coleta na posição supina (NARAYANAN, 2000).

Para a garantia da segurança do paciente é aconselhável que as cadeiras tenham braçadeiras. Os locais de punção venosa preferidos são veias antecubitais que se encontram perto da superfície da pele. Se estas veias não estão disponíveis, pode ser realizada sobre as veias na parte posterior da mão (NIKOLAC *et al.*, 2013). Nikolac e colaboradores (2013) ainda recomendam que a punção venosa pode ser realizada imediatamente após a desinfecção do local, pois não há evidências que a taxa de hemólise irá aumentar.

Neste contexto, alguns detalhes pré-analíticos e procedimentos são críticos, tais como, o uso apropriado de tubos de coleta a vácuo e aditivos, adequação da coleta de sangue em estrita conformidade com as recomendações quanto ao tempo de aplicação do torniquete, que não deve ultrapassar 1 minuto, deve ser posicionado entre 7 a 10 centímetros da punção venosa e liberado logo após a entrada do bisel da agulha (LIMA-OLIVEIRA *et al.*, 2011; NIKOLAC *et al.*, 2013; SILVA *et al.*, 2016). A normativa CLSI H3-A6 sugere que após o paciente estar posicionado para a coleta, deve-se: aplicar o garrote, colocar as luvas, selecionar o local de venopunção e a veia,

limpar o local de punção com o antisséptico, esperar secar, realizar a coleta e liberar o garrote somente após o preenchimento dos tubos na ordem correta. Porém, Lima Oliveira e colaboradores (2013), propuseram modificações no procedimento, alterando algumas etapas da normativa CLSI H3-A6, como: colocar as luvas antes da aplicação do torniquete, coletar imediatamente após a desinfecção e retirar o torniquete assim que o fluxo de sangue se inicia. Essas alterações reduziram o tempo de aplicação do torniquete de 118 segundos (conforme a normativa da CLSI) para 30 segundos. A redução do tempo de aplicação do garrote em menos de 1 minuto reduz potenciais erros devido à estase venosa prolongada (NIKOLAC *et al.*, 2013; LIMA-OLIVEIRA *et al.*, 2013).

Além disso, deve-se observar o volume de sangue que será colocado em cada tubo, realizando a correta homogeneização destes tubos, pois são fatores fundamentais na obtenção de amostras adequadas para a realização dos exames solicitados (GUIMARÃES *et al.*, 2011; SILVA *et al.*, 2016). Para o hemograma, as amostras devem ser homogeneizadas suavemente através de 5 a 10 inversões, para que o anticoagulante se misture adequadamente e não ocorra o aparecimento de microcoágulos. Em seguida, as amostras devem ser posicionadas em agitador mecânico por 2-5 minutos ou invertidos manualmente oito a dez vezes para posterior realização do exame (DALANHOL *et al.*, 2010; SILVA *et al.*, 2016). Tubos contendo citrato não podem ser homogeneizados vigorosamente, pois a promoção da hemólise *in vitro*, provocaria a ativação das plaquetas e fatores da coagulação (SILVA *et al.*, 2016).

Rotineiramente, para a realização das dosagens de glicemia de jejum nos laboratórios de análises clínicas, as coletas são efetuadas nos tubos que contém a presença do agente antiglicolítico fluoreto de sódio (tampa cinza), já para o exame de teste de tolerância à glicose como para a glicemia pós-prandial, podem ser usados tubos com gel (tampa amarela) que contém ativador de coágulo jateado nas paredes do tubo, cuja função é acelerar o processo de coagulação (PEGORARO, 2011).

2.6 ERROS DE IDENTIFICAÇÃO DE AMOSTRA

Erros de identificação do espécime diagnóstico e do paciente na medicina laboratorial podem ter consequências significativas para os pacientes, incluindo desde um tratamento incorreto, retardado ou até mesmo sua falta, que podem causar

ferimentos, invalidez, morte, internamentos mais longos, bem como outros danos aos pacientes (DUNN, MOGA, 2010; SNYDER *et al.*, 2012).

Além dos espécimes diagnósticos, os erros de identificação envolvem correspondência incorreta do paciente, amostras e/ou informações de teste, todos os quais devem ser inequivocamente ligados a identidade correta de um paciente ao longo de todo o processo do exame. Existem muitas causas de erros de identificação, a maioria dos quais estão associados com o erro humano (LIPPI *et al.*, 2009; SNYDER *et al.*, 2012).

Embora a identificação imprópria do paciente ou dos tubos de ensaio seja um erro pré-analítico comum e potencialmente fatal, muitos hospitais em todo o mundo ainda não estabeleceram procedimentos ou sistemas de identificação adequados. Esta deficiência é atribuída à custos econômicos, gestão e questões educativas nas organizações envolvidas (RIN, 2009).

Ansari & Szallasi (2011) verificaram durante 5 anos (2005-2009) que das 59.373 tipagens sanguíneas realizadas em um centro médico, 26 apresentavam discrepâncias devido à identificação incorreta de amostras e discordâncias quando verificado o resultado anterior. Durante este período foi estabelecido que sempre haveriam duas pessoas no momento da coleta para confirmar a identificação correta do paciente e da amostra, e além disso após o estudo, duas coletas independentes para pacientes sem histórico de grupo sanguíneo.

2.6 RECOMENDAÇÕES NA IDENTIFICAÇÃO DA AMOSTRA

Para a identificação da amostra adequada deve-se buscar uma forma de estabelecer um vínculo seguro e indissociável entre o paciente e o material colhido para que, ao final, seja garantida a rastreabilidade de todo o processo (SBPC/ML, 2009).

Nikolac e colaboradores (2013) recomendaram que os tubos devem ser rotulados após a identificação e preparação correta do paciente e antes do início da coleta, mas se ocorrer após, a rotulação deve ser feita ainda na presença do paciente. Para maior segurança na identificação do paciente e das amostras, deve-se perguntar de forma clara e objetiva o nome completo e a data de nascimento (GUIMARÃES *et al.*, 2011). No caso da impossibilidade do paciente confirmar as informações, devido às barreiras linguísticas, estado cognitivo ou estado de consciência, a identificação

deve ser completada com a ajuda da enfermeira da ala, familiar ou acompanhante ou ainda verificar a identificação no bracelete ou no quarto quando disponível; o número do leito jamais deve ser utilizado (SBPC/ML, 2009; NIKOLAC *et al.*, 2013; RIN, 2009).

O uso de sistemas informatizados interligados com o sistema de informação laboratorial pode gerar etiquetas com código de barras, assim que a requisição médica for solicitada, o que facilita a identificação das amostras, previne erros de identificação após a coleta e portanto, assegura a rastreabilidade das amostras em todas as fases do processo. Muitos dos equipamentos analíticos atualmente disponíveis conseguem identificar o paciente e reconhecer quais exames devem ser realizados naquela amostra (BARON, DIGHE, 2011; GUIMARÃES *et al.*, 2011).

Recomenda-se que materiais não colhidos no laboratório sejam identificados como “amostra enviada ao laboratório” e o laudo contenha essa informação. Além disso, a requisição não deve ser envolvida em torno dos tubos, mas colocados em separado, de preferência em envelopes impermeáveis (SBPC/ML, 2009).

2.7 TRANSPORTE, PREPARO E ARMAZENAMENTO DAS AMOSTRAS

Em particular, a centralização de diagnóstico laboratorial dentro de grandes instalações e a consequente necessidade de transportar um grande número de espécimes dos locais periféricos de coleta para os laboratórios centrais, a longas distâncias, com condições de tempo, temperatura e umidade adequados para o transporte da amostra, é criticamente emergente (LIPPI *et al.*, 2011; PLEBANI, 2012).

Uso de caixas de transporte que não garantam a manutenção da temperatura durante o transporte ou ainda o armazenamento em altas temperaturas (geralmente acima de 35°C) levam à deterioração dos constituintes sanguíneos, podendo causar pseudo-hipocalemia e grosseira fragmentação nos eritrócitos (LIMA-OLIVEIRA *et al.*, 2013; FERNANDES *et al.*, 2015; DALANHOL *et al.*, 2010).

Cabe ressaltar que o transporte de espécime diagnóstico em temperaturas abaixo de 4°C não representa uma solução para as alterações das características inerentes a amostra. Temperaturas inferiores a 4°C inibem a bomba de sódio-potássio (Na-K ATPase) e consequente ocorre o efluxo de potássio para o meio extracelular, levando a uma pseudo-hipercalemia (FERNANDES *et al.*, 2015, NARAYANAN, 2000).

Em relação ao preparo da amostra, a centrifugação é um contribuinte significativo para pseudo-hipercalemia. Alterações no cálculo (de acordo com as

recomendações do fabricante) da velocidade e o tempo de centrifugação podem resultar em falha na formação do gel separador e gerar amostras espúrias com hemólise e consequente elevação de potássio no soro; já a demora na centrifugação após a coleta também pode reduzir os níveis de glicose, podendo ser prejudicial ao paciente, pois ele pode sair de um estado de pré-diabetes para valores aceitos como normal (FERNANDES *et al.*, 2015).

Os tubos contendo sangue também não devem ser recentrifugados após a formação da barreira (gel). Este ato combina o soro separado em tempo hábil com o que ficou em contato por tempo prolongado com as células sanguíneas, elevando assim a concentração de potássio sérico (FERNANDES *et al.*, 2015; SBPC/ML, 2009).

Há uma linha tênue entre o tempo insuficiente ou excessivo para a retração do coágulo. Se a amostra for centrifugada antes que a retração do coágulo ocorra, pode haver ruptura celular e formação de fibrina. Por outro lado, se o soro ficar em contato prolongado com o coágulo, pode ocorrer formação de microcoágulos, bem como a liberação de componentes e moléculas intracelulares para o soro, como, por exemplo, o potássio, e elevar a concentração deste (FERNANDES *et al.*, 2015).

Durante o processo de estocagem e transporte, os constituintes do sangue podem sofrer alterações que incluem adsorção no vidro ou tubo plástico, desnaturação da proteína, hemólise, bem como atividades metabólicas celulares que continuam a ocorrer (GUIMARÃES *et al.*, 2011; SBPC/ML, 2009).

Mesmo amostras congeladas são passíveis de alterações em certos constituintes metabólicos ou celulares. Congelar e descongelar amostras é, particularmente, uma condição importante a ser considerada. Assim, amostras de plasma ou soro que são congeladas e descongeladas têm rupturas de algumas estruturas moleculares, sobretudo, as moléculas de grandes proteínas. Congelamentos lentos também causam degradação de alguns componentes (SBPC/ML, 2009).

Alguns analitos, como certas enzimas e fatores de coagulação, são instáveis e portanto, a refrigeração ou o congelamento não são garantias de integridade da amostra (SBPC/ML, 2009, 2010).

2.8 RECOMENDAÇÕES DE TRANSPORTE, PREPARO E ARMAZENAMENTO DE AMOSTRAS

As amostras biológicas dos pacientes devem ser transportadas e preservadas em recipientes isotérmicos, quando requerido, higienizável, impermeável, identificado com a simbologia de risco biológico com os dizeres “Espécimes para Diagnóstico”, e com nome do laboratório responsável pelo envio, garantindo a sua estabilidade desde a coleta até a realização do exame. O transporte das amostras de pacientes, em áreas comuns a outros serviços ou de circulação de pessoas, deve ser feito em condições de biossegurança (BRASIL, 2005; GUIMARÃES *et al.*, 2011).

No Brasil, o transporte de amostras deve seguir os requisitos definidos pela Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 20/2014 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que regula as atividades de transporte de amostras clínicas do ponto de vista da vigilância sanitária, estabelecendo as regras para os serviços de saúde remetentes, sendo esta prática também regulamentada por outros órgãos de acordo com a via utilizada para o transporte (BRASIL, 2015).

Deve-se observar que as amostras não devem ficar em contato direto com gelo para evitar hemólise. Portanto, antes da centrifugação, amostras com a finalidade de determinar a concentração de potássio sérico devem ser mantidas à temperatura ambiente (FERNANDES *et al.*, 2015; SBPC/ML, 2009).

Em muitos hospitais, existem sistemas de correio pneumático, onde as amostras são enviadas para a área de processamento em cápsulas pneumáticas, em que os tubos devem ser protegidos das vibrações e choque para evitar a desnaturação proteica, ou ainda, as amostras podem ser acondicionadas e transportadas pelo próprio flebotomista, em maletas que oferecem garantia de biossegurança e um adequado transporte, (GUIMARÃES *et al.*, 2011; SBPC/ML, 2009).

Guss e colaboradores (2008) verificaram que utilizando o sistema CPOE juntamente com o sistema de correio pneumático, houve uma progressiva redução do tempo do processamento total do sódio, hemograma total e troponina, em cerca de 20 minutos.

Na prática, utiliza-se a regra de que quando não houver especificação de tratamento especial para o acondicionamento ou transporte do material, este poderá ser deslocado para postos ou outras unidades em caixa de isopor com gelo reciclável, calçado por flocos de isopor ou papel jornal, de preferência utilizando termômetros que registram a temperatura máxima e mínima acoplados ao sistema de embalagem durante todo o transporte. Assim, conserva-se mais a temperatura das amostras, que

podem ser recebidas à temperatura ambiente, (BRASIL, 2015; SBPC/ML, 2009; SBPC/ML, 2010).

Para testes de hemostasia utilizando plasma, não se recomenda o uso de gelo no transporte, pois em baixas temperaturas ocorre a ativação do fator VII e perda do fator de von Willebrand ao rompimento de plaquetas (SBPC/ML, 2009).

A glicose deve ser dosada no tempo máximo de uma hora e meia após a venopunção. O fluoreto tem como função evitar a glicólise, e estudos mostram que este processo, por possuir uma velocidade considerável, pode causar perda de glicose entre 7 a 10 mg/dL/h (quando em temperatura ambiente) e por este fato, a centrifugação imediata após a coleta deve ser priorizada. Embora o fluoreto ajude a manter a estabilidade de glicose a longo prazo, as taxas de declínio na concentração de glicose na primeira hora após a coleta da amostra são praticamente idênticas para os tubos com e sem fluoreto. A glicólise continua em amostras contendo fluoreto por até 4 horas e após este período, estabiliza a concentração de glicose por 72 horas à temperatura ambiente. Mas cabe ressaltar que esse tempo não se aplica para amostras que apresentam leucocitose (PEGORARO, 2011; SACKS *et al.*, 2011).

Para a dosagem de bilirrubina e algumas vitaminas, o tubo deverá estar protegido da luz, evitando a degradação do material (SBPC/ML, 2010).

A relação coagulação/tempo e velocidade/tempo para centrifugação, pode variar de um fornecedor para outro. O laboratório deve consultar seu fornecedor sobre as recomendações, mas recomenda-se que o tempo entre a coleta e a centrifugação, não ultrapasse uma hora (SBPC/ML, 2009; SILVA *et al.*, 2016).

Em geral, os tempos referidos de armazenagem das amostras primárias consideram os seguintes limites para a temperatura: ambiente de 18 a 25°C, refrigeradas, de 4 a 8°C, e congeladas, abaixo de 20°C negativos (SBPC/ML, 2009; SBPC/ML, 2010).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A fase pré-analítica é responsável por mais de dois terços dos erros que ocorrem no processo dinâmico do laboratório de análises clínicas, o que impacta negativamente no resultado laboratorial do paciente. A solução para minimizar os erros pré-analíticos vem com a automação dessa fase, mas, sobretudo com o treinamento, padronização das atividades e educação continuada dos profissionais envolvidos. Portanto, a conscientização profissional sobre a importância da fase pré-analítica e de sua função para minimizar os erros inerentes nesta fase permitirá que as recomendações descritas acima sejam incorporadas na rotina laboratorial.

REFERÊNCIAS

- ANSARI, S.; SZALLASI, A. 'Wrong blood in tube': solutions for a persistent problem. **Vox Sanguinis**, v. 100, p. 298-302, abr. 2011.
- ASHAKIRAN, S.; SUMATI, M.E.; MURTHY, N.K. A study of pre-analytical variables in clinical biochemistry laboratory. **Clinical Biochemistry**, v. 44, p. 944-945, jul. 2011.
- BARON, J.M.; DIGHE, A.S. Computerized provider order entry in the clinical laboratory. **Journal of Pathology Informatics**, v. 2, p. 35, ago. 2011.
- BARON, J.M. *et al.* A novel strategy for evaluating the effects of an electronic test ordering alert message: Optimizing cardiac marker use. **Journal of Pathology Informatics**, v. 3, p. 3, fev. 2012.
- BOWEN, R.A.R. *et al.* Impact of blood collection devices on clinical chemistry assays. **Clinical Biochemistry**, v. 43, p. 4-25, jan. 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Manual de Vigilância Sanitária sobre o transporte para fins de diagnóstico clínico**. 2015. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/9e0af300488de357a90debfd7a12d53b/Manual+de+Transporte+de+Material+Biol%C3%B3gico.pdf?MOD=AJPERES>>. Acesso em 04 jan. 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução – RDC 302, de 13 de outubro de 2005. Dispõe sobre Regulamento Técnico para funcionamento de Laboratórios Clínicos, 2005. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, n. 198, 14 out. 2005. Seção 1, p. 33.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução – RDC- 20, de 10 de abril de 2014. Dispõe sobre regulamento sanitário para o transporte de material biológico humano. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, n. 70, 11 abr. 2014. Seção 1, p. 67.
- CARRARO, P.; PLEBANI, M. Errors in a stat laboratory: types and frequency 10 years later. **Clinical Chemistry**, v. 53, p. 1338-1342, jul. 2007.
- CHHILLAR, N. *et al.* Effect of Pre-Analytical Errors on Quality of Laboratory Medicine at Neuropsychiatry Institute in North India. **Indian Journal of Clinical Biochemistry**, v. 26, n. 1, p. 46-49, jan/mar. 2011.
- CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI/NCCLS). **H3-A6**: Procedures for the Collection of Diagnostic Blood Specimens by Venipuncture; Approved Standard - Sixth Edition. CLSI/NCCLS document H3-A6. 2007.
- CODAGNONE, F. T. *et al.* The use of indicators in the pre-analytical phase as a laboratory management tool. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 50, n. 2, p. 100-104, mar/abr. 2014.

COSTA, V.G.; MORELI, M.L. Principais parâmetros biológicos avaliados em erros na fase pré-analítica de laboratórios clínicos: revisão sistemática. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 48, n. 3, p. 163-168, jun. 2012.

DALANHOL, M. *et al.* Efeitos quantitativos da estocagem de sangue periférico nas determinações do hemograma automatizado. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, n. 1, p. 16-22, fev. 2010.

DAVIDSON, F.D. A survey of some pre-analytical errors identified from the Biochemistry Department of a Scottish hospital. **Scottish Medical Journal**, v. 59, n. 2, p. 91-94, mar. 2014.

DUNN, E.J.; MOGA, P.J. Patient Misidentification in Laboratory Medicine. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v. 134, p. 244-255, 2010.

FERREIRA, C. E. S.; ANDRIOLO, A. Intervalos de referência no laboratório clínico. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 44, n. 1, p. 11-16, fev. 2008.

FERNANDES, M.A. *et al.* Elevação de Potássio no Soro: o Papel das Variáveis Pré-Analíticas. **NewsLab**, n. 127, p. 88-92, 2015.

GREEN, S.F. The cost of poor specimen quality and errors in preanalytical processes, **Clinical Biochemistry**, v. 46, p. 1175-1179, set. 2013.

GROSS, J. L.; FERREIRA, S. R.G.; OLIVEIRA, J. E. Glicemia pós-prandial. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 47, n. 6, p. 728-738, dez. 2003.

GOSWAMI, B. *et al.* Evaluation of errors in a clinical laboratory: a one-year experience. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 48, n. 1, p. 63-66, jan. 2010.

GUIMARÃES, A.C. *et al.* Laboratório clínico e os erros pré-analíticos. **Revista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul**, v. 31, n. 1, p. 66-72, 2011.

GUIMARÃES, A.C. *et al.* Causes of rejection of blood samples handled in the clinical laboratory of a University Hospital in Porto Alegre. **Clinical Biochemistry**, v. 45, p. 123-126, jan. 2012.

GUSS, D.A.; CHAN, T.C.; KILLEN, J.P. The Impact of a Pneumatic Tube and Computerized Physican Order Management on Laboratory Turnaround Time. **Annals of Emergency Medicine**, v. 51, n. 2, p. 181-185, fev. 2008.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. **ISO/TS 22367:2008**. Medical laboratories – Reducing error through risk management and continual improvement - Complementary element. European Committee for Standardization, p. 1-10, 2010.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. **ISO 15189**. Medical laboratories. – Requirements for quality and competence. p. 26, 2012.

LAPOSATA, M.; DIGHE, A. “Pre-pre” and “post-post” analytical error: high-incidence patient safety hazards involving the clinical laboratory. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 45, n. 6, p. 712-719, jun. 2007.

LAY, I.S.; PINAR, A.; AKBIYIK, F. Classification of reasons for rejection of biological specimens based on pre-preanalytical processes to identify quality indicators at a university hospital clinical laboratory in Turkey. **Clinical Biochemistry**, v. 47, p. 1002-1005, ago. 2014.

LIMA-OLIVEIRA, G. *et al.* Controle de Qualidade na coleta do espécime diagnóstico sanguíneo: iluminando uma fase escura de erros pré-analíticos. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 45, n. 6, p. 441-447, dez. 2009.

LIMA-OLIVEIRA, G. *et al.* Gestão da Qualidade na Fase Pré-Analítica Parte I: Análise Crítica do CLSI H3-A6. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 43, n. 2, p. 85-88, 2011.

LIMA-OLIVEIRA, G. *et al.* The effective reduction of tourniquet application time minor modification of the CLSI H03-A6 blood collection procedure. **Biochemia Medica**, v. 23, n. 3, p. 308-315, abr. 2013.

LIPPI, G. *et al.* Preanalytical variability in laboratory testing: influence of the blood drawing technique. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 43, p. 319-325, mar. 2005.

LIPPI, G.; SALVAGNO, G.L.; GUIDI, G.C. No influence of a butterfly device on routine coagulation assays and D-dimer measurement. **J Thrombosis and Haemostasis**, v. 3, p. 389-391, fev. 2005.

LIPPI, G. *et al.* Influence of the needle bore size used for collecting venous blood samples on routine clinical chemistry testing. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 44, p. 1009-1014, ago. 2006.

LIPPI, G. *et al.* Quality and reliability of routine coagulation testing: can we trust that sample. **Blood Coagulation and Fibrinolysis**, v. 17, p. 513-519, out. 2006.

LIPPI, G. *et al.* Preanalytical variability: the dark side of the moon in laboratory testing. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 44, p. 358-365, abr. 2006.

LIPPI, G. *et al.* Causes, consequences, detection, and prevention of identification errors in laboratory diagnostics. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 47, p. 143-153, fev. 2009.

LIPPI, G. *et al.* Suitability of a transport box for blood sample shipment over a long period. **Clinical Biochemistry**, v. 44, p. 1028-1029, ago. 2011.

LOH, T.P. *et al.* Impact of phlebotomy decision support application on sample collection errors and laboratory efficiency. **Clinica Chimica Acta**, v. 412, p. 393-395, jan. 2011.

NARAYANAN, S. The Preanalytic Phase An Important Component of Laboratory Medicine. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 113, p. 429-452, mar. 2000.

NIKOLAC, N. *et al.* Croatian Society of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine: national recommendations for venous blood sampling. **Biochemia Medica**, v. 23, n. 3, p. 242-254, jul. 2013.

NIKOLAC, N. Lipemia: causes, interference mechanisms, detection and management. **Biochemia Medica**, v. 24, n. 1, p. 57-67, fev. 2014.

O'KANE, M. The reporting, classification and grading of quality failures in the medical laboratory. **Clinica Chimica Acta**, v. 404, p. 28-31, jun. 2009.

PEGORARO, N.C. *et al.* Estudo comparativo da glicemia em soro e em plasma de pacientes atendidos pelo laboratório da Faculdade de Medicina do ABC. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 92, n. 1, p. 9-12, jan/mar. 2011.

PLEBANI, M. Quality Indicators to Detect Pre-Analytical Errors in Laboratory Testing. **The Clinical Biochemist Reviews**, v. 33, p. 85-88, ago. 2012.

PLEBANI, M. *et al.* Quality indicators to detect pre-analytical errors in laboratory testing. **Clinica Chimica Acta**, v. 432, p. 44-48, mai. 2014.

PIVA, E.; TOSATTO, F.; PLEBANI, M. Pre-analytical phase: The automated ProTube device supports quality assurance in the phlebotomy process. **Clinica Chimica Acta**, v. 451, p. 287-291, dez. 2015.

RIN, G. D. Pre-analytical workstations: A tool for reducing laboratory errors. **Clinica Chimica Acta**, v. 404, p. 68-74, nov. 2009.

SACKS, D. B. *et al.* "Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, v. 34, n. 6, p. 61-99, jul. 2011.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA/MEDICINA LABORATORIAL (SBPC/ML). **Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica Medicina Laboratorial para Coleta de Sangue Venoso**. 2009. Disponível em <<http://www.bibliotecasbpc.org.br/ExibirFichaTecnica.aspx?conteudold=431>>. Acesso em 10 dez. 2015.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA MEDICINA LABORATORIAL (SBPC/ML). **Gestão da Fase Pré-Analítica. Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica Medicina Laboratorial**. 2010. Disponível em <<http://www.sbpc.org.br/upload/conteudo/320101011105633.pdf>>. Acesso em 12 jan. 2016.

SHCOLNIK, W. “**Erros laboratoriais e segurança do paciente: Revisão Sistemática**”. 126 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da área de Saúde Pública) – Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Rio de Janeiro, 2012.

SILVA, P.H. *et al.* Fase pré-analítica em hematologia laboratorial. **Hematologia laboratorial: teoria e procedimentos**. Porto Alegre: Artmed, 2016. p. 1-16.

SNYDER, S.R. *et al.* Effectiveness of Barcoding for Reducing Patient Specimen and Laboratory Testing Identification Errors: A Laboratory Medicine Best Practices Systematic Review and Meta-Analysis. **Clinical Biochemistry**, v. 45, n. 13-14, p. 988-998, set. 2012.

STATLAND, B. E. Fundamental issues in clinical chemistry. **American Journal of Pathology**, v. 95, p. 243-72, jul. 1979.

STANKOVIC, A.K.; SMITH, S. Elevated potassium values: the role of preanalytic variables. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 121, p. 105-112, jun. 2004.

WESTBROOK, J.I.; GEORGIU, A.; LAM, M. Does Computerised Provider Order Entry Reduce Test Turnaround Times? A Before-and-After Study at Four Hospitals. **Studies in Health Technology and Informatics**, v. 1, n. 50, p. 527-531, ago. 2009.

World Health Organization (WHO). **Guidelines on Drawing Blood: Best Practices in Phlebotomy**. WHO Press, Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2010. Disponível em <<http://www.who.int/patientsafety/solutions/patientsafety/PS-Solution2.pdf>>. Acesso em 16 dez. 2015.

ZIMATH, T. *et al.* Variabilidade biológica na concentração de lipídeos séricos. **Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana**, v. 42, n. 1, p. 53-59, jan/mar. 2008.